



(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ :

A61K 31/44

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/13043

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum:

2. April 1998 (02.04.98)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/05069

(22) Internationales Anmeldedatum: 16. September 1997
(16.09.97)

(30) Prioritätsdaten:
196 39 817.7 27. September 1996 (27.09.96) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BOHN, Manfred [DE/DE];
Schweriner Weg 10, D-65719 Hofheim (DE). KRAEMER,
Karl, Theodor [DE/DE]; Im Buchenhain 37, D-63225 Lan-
gen (DE). MARKUS, Astrid [DE/DE]; Sulzbacher Strasse
6, D-65835 Liederbach (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, HU,
ID, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, TR,
UA, US, YU, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI
Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen
Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen
eintreffen.

(54) Title: USE OF 1-HYDROXY-2-PYRIDONES FOR THE TREATMENT OF SKIN DISEASES

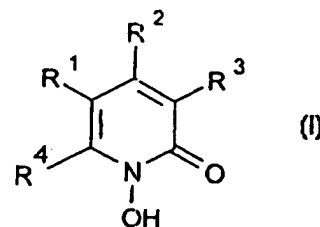
(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON 1-HYDROXY-2-PYRIDONEN ZUR BEHANDLUNG VON HAUTINFEKTIONEN

(57) Abstract

Compounds of the formula (I) are suitable for producing pharmaceuticals for topical treatment of skin diseases caused by fungi or bacteria.

(57) Zusammenfassung

Verbindungen der Formel (I) eignen sich zur Herstellung von Arzneimitteln zur topischen Behandlung von Hautinfektionen, die durch Pilze und Bakterien verursacht werden.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Verwendung von 1-Hydroxy-2-pyridonen zur Behandlung von Hautinfektionen

Infektionen der Haut werden im überwiegenden Maße durch hautpathogene Bakterien oder Pilze hervorgerufen. Ihre Behandlung erfolgt - in Abhängigkeit vom jeweiligen Erreger - entweder mit antibakteriellen oder mit antimykotischen Mitteln.

Staphylokokken und Streptokokken sind in ca. 70 % aller Fälle Ursache von bakteriellen Infektionen der Haut. Als weiterer wichtiger Erreger von bakteriellen Hautinfektionen sind *Proteus* sp. zu nennen. Andere aerob und anaerob wachsende Bakterien wie Enterokokken, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* und Klebsiellen kommen als Erreger von Hautinfektionen weitaus seltener in Frage.

Hefen dagegen haben als Erreger von Hautinfektionen in jüngerer Zeit deutlich an Bedeutung gewonnen, insbesondere bei Immunsupprimierten, bei denen die mucocutane und systemische Ausbreitung der Hefen ein therapeutisches Problem darstellen können.

Da Bakterien in der Regel keine nennenswerte Keratinaseaktivität, die zum Angehen einer Infektion erforderlich ist, besitzen, sind Pilzinfektionen häufig Ausgangspunkt für das Entstehen von bakteriellen Sekundärinfektionen.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher Substanzen, die zur topischen Behandlung sowohl von Pilzinfektionen als auch von bakteriellen Infektionen der Haut geeignet sind. Topische Breitspektrumantinfektiva gemäß der vorliegenden Erfindung standen bislang als Monopräparate für die Behandlung von Hautinfektionen nicht zur Verfügung.

Bei der Auswahl von Mitteln zur antibakteriellen Therapie müssen u.a. insbesondere Resistenzentwicklungen berücksichtigt werden. Vor allem bei längerer Behandlung

ist durch Wundabstriche das Erregerspektrum zu bestimmen und sein Verhalten gegenüber den zur Anwendung kommenden Mitteln zu kontrollieren. Weiterhin muß auf Kontaktsensibilisierungen und Unverträglichkeitsreaktionen geachtet werden. Vor allem bei Neomycin und Gentamycin, die seit vielen Jahren in der Behandlung von Hautinfektionen verwendet werden, ist die Allergisierungsgefahr hoch.

Für die überaus häufigen Staphylokokkeninfekte der Haut werden häufig neben Gentamycin, auch Erythromycin und Clindamycin eingesetzt. Sie kommen sowohl lokal, vorwiegend in der Aknetherapie, als auch systemisch zur Anwendung.

Bedingt durch die seit vielen Jahren ausgeübte systemische Anwendung haben sich jedoch sowohl gegenüber Gentamycin als auch gegenüber Erythromycin und Clindamycin im hohen Maße - selbst gegen moderne Gyrasehemmer, wie z.B. Ofloxacin - therapieresistente Bakterienstämme entwickelt. In einer retrospektiven Studie wurde von Th. Forssman et al. (H + G Band 69, Heft 12, 1994, S. 828 - 832) die Antibiotika-Resistenz von *Propionibacterium acnes* und *Staphylococcus epidermidis* bei Aknepatienten, die antibiotisch vorbehandelt waren, analysiert.

Die Untersuchungen zeigen, daß bezüglich der Propionibakterien gegen Erythromycin in 36 % und gegen Clindamycin in 11 % der Fälle Resistenzen gefunden wurden. Bei *Staphylococcus epidermidis* wurden gegen Erythromycin in 90 % und gegen Clindamycin in 40 % der Fälle Resistenzen festgestellt.

Auch gibt die steigende Anzahl von Resistenzen von Enterokokken gegenüber Gentamycin (bis zu 50 % in Isolaten verschiedener Zentren) zu Bedenken Anlaß, zumal die gleichen Stämme auch gegen viele andere Substanzen, einschließlich Vancomycin, resistent sind (Martindale 30. Ausgabe, 1993, S. 171,2).

Das gleiche Problem besteht bei Gentamycin resistenten *Staphylococcus aureus* Stämmen, die in der Regel auch gegen Methicillin und Ofloxacin unempfindlich sind (Martindale 30. Ausgabe, 1993, S. 171,2 / eigene Untersuchungen).

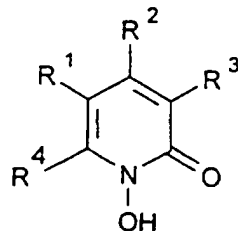
Es ist ferner aus der Literatur bekannt, daß sich unter den herkömmlichen Antibiotika im zunehmenden Maße Kreuzresistenzen entwickeln. So wurde u.a. bei Patienten, die nur mit Erythromycin vorbehandelt waren, in 20 % der Fälle auch eine Resistenz gegenüber Clindamycin beobachtet.

Aus den geschilderten Gründen heraus gilt es heute nicht mehr als Therapiestandard, systemisch zur Anwendung kommende Antibiotika auch topisch einzusetzen.

Auf der Suche nach einem neuen Therapiestandard für topisch anzuwendende antibiotisch wirksame Substanzen wurde nun überraschend gefunden, daß sich Substanzen aus der Klasse der 1-Hydroxy-2-pyridone, die bislang ausschließlich als Antimykotika Eingang in die Therapie gefunden haben, auch ausgezeichnet zur topischen Behandlung von bakteriellen Hautinfektionen eignen.

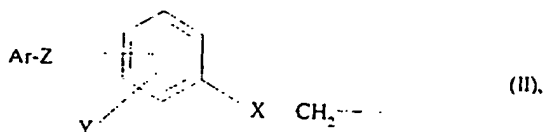
In neueren Versuchen konnte nämlich gezeigt werden, daß 1-Hydroxy-2-pyridone gegenüber den bei Hautinfektionen vorkommenden Bakterienarten, insbesondere auch gegen antibiotikaresistente Stämme, ein lückenloses Wirkspektrum aufweisen. In Kombinationen mit den bereits bekannten antimykotischen Eigenschaften der 1-Hydroxy-2-pyridone ist dies für die erfolgreiche Behandlung von Hautinfektionen ein außerordentlich wichtiger Befund, da die bislang obligate Bakterienidentifizierung mit anschließender Resistenzprüfung bei Behandlung mit den erfindungsgemäßen Substanzen nicht mehr erforderlich ist, was letztendlich auch unter anderem zu einer wesentlichen Reduzierung der Behandlungskosten führt.

Die Erfindung betrifft daher die Verwendung von 1-Hydroxy-2-pyridonen der Formel I,



(I)

worin R^1 , R^2 und R^3 , die gleich oder verschieden sind, Wasserstoffatom oder Alkyl mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, und R^4 einen gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 6 bis 9 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel II bedeutet



wobei

- X S oder O bedeutet,
- Y Wasserstoffatom oder bis zu 2 Halogenatome wie Chlor und/oder Brom bedeutet,
- Z eine Einfachbindung oder die zweiwertigen Reste O, S, $-CR^2-$ ($R = H$ oder (C_1-C_4) -Alkyl) oder andere zweiwertige Reste mit 2 - 10 kettenförmig verknüpften C- und gegebenenfalls O- und/oder S-Atomen, wobei - wenn die Reste 2 oder mehr O- und/oder S-Atome enthalten - letztere durch mindestens 2 C-Atome voneinander getrennt sein müssen und wobei 2 benachbarte C-Atome auch durch eine Doppelbindung miteinander verknüpft sein können und die freien Valenzen der C-Atome durch H und/oder (C_1-C_4) -Alkylgruppen abgesättigt sind, bedeutet,
- Ar ein aromatisches Ringsystem mit bis zu zwei Ringen, das durch bis zu drei Reste aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Methoxy, (C_1-C_4) -Alkyl, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert sein kann, bedeutet, in freier oder in Salz-Form,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur topischen Behandlung von Hautinfektionen, die durch Pilze und Bakterien verursacht werden.

In den Resten "Z" sind die C-Kettenglieder vorzugsweise CH_2 -Gruppen. Wenn die CH_2 -Gruppen durch C_1-C_4 -Alkylgruppen substituiert sind, sind CH_3 und C_2H_5

bevorzugte Substituenten. Beispielhafte Reste "Z" sind:

-O-, -S-, -CH₂-, -(CH₂)_m- (m = 2 - 10), -C(CH₃)₂-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂S-,
 -SCH₂-, -SCH(C₂H₅)-, -CH=CH-CH₂O-, -O-CH₂-CH=CH-CH₂O-,
 -OCH₂-CH₂O-, -OCH₂-CH₂CH₂O-, -SCH₂CH₂CH₂S-, -SCH₂CH₂CH₂CH₂O-,
 -SCH₂CH₂OCH₂CH₂O-, -SCH₂CH₂OCH₂CH₂O-CH₂CH₂S- oder
 -S-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-S-.

Der Rest "S" bedeutet Schwefelatom, der Rest "O" bedeutet Sauerstoffatom. Der Begriff "Ar" bedeutet Phenyl oder kondensierte Systeme wie Naphthyl, Tetrahydronaphthyl und Indenyl, sowie isolierte Systeme wie solche, die sich vom Biphenyl, Diphenylalkanen, Diphenylethern und Diphenylthioethern ableiten.

In der Formel I ist der Kohlenwasserstoff-Rest R⁴ ein Alkyl- oder Cyclohexylrest, der auch über eine Methylen- oder Äthylengruppe an den Pyridonring gebunden sein oder einen Endomethylgruppe enthalten kann. R⁴ kann auch einen aromatischen Rest darstellen, der jedoch vorzugsweise über wenigstens ein aliphatisches C-Atom an den Pyridonrest gebunden ist.

Wichtige Vertreter der durch die Formel I charakterisierten Verbindungsklasse sind:

6-[4-(4-Chlor-phenoxy)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon, 6-[4-(2,4-Dichlor-phenoxy)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon, 6-(Biphenylyl-4-oxy-methyl)-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon, 6-(4-Benzyl-phenoxy-methyl)-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon, 6-[4-(2,4-Dichlorbenzyloxy)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon, 6-[4-(4-Chlor-phenoxy)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-3,4-dimethyl-2-pyridon, 6-[4-(2,4-Dichlor-benzyl)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-3,4-dimethyl-2-pyridon, 6-[4-(Cinnamyloxy)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-[4-(4-trifluormethyl-phenoxy)-phenoxy-methyl]-2-pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2-pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-n-hexyl-, -6-iso-hexyl-, -6-n-heptyl- oder -6-iso-heptyl-

2-pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-octyl- oder -6-iso-octyl-2-pyridon, insbesondere 1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexylmethyl- oder -6-cyclohexylethyl-2-pyridon, wobei der Cyclohexylrest jeweils auch einen Methylrest tragen kann, 1-Hydroxy-4-methyl-6-(2-bicyclo[2,2,1]heptyl)-2-pyridon, 1-Hydroxy-3,4-dimethyl-6-benzyl- oder -6-dimethylbenzyl-2-pyridon oder 1-Hydroxy-4-methyl-6-(β -phenyl-ethyl)-2-pyridon.

Der Begriff "gesättigt" bezeichnet hierbei solche Reste, die keine aliphatischen Mehrfachbindungen, also keine ethylenischen oder acetylenischen Bindungen enthalten. Unter dem Begriff "topisch" wird die lokale Wirkung auf der Haut verstanden. Der Begriff "Pilz" bedeutet alle chlorophyllfreie Zellen mit Cellulose oder Chitin in den Zellwänden, die Chromosomen im Zellkern enthalten. Zu den Pilzen gehören insbesondere Hefe, Schimmelpilze, Haut-, Haar- und Sproßpilze. Der Begriff "Bakterien" bedeutet Mikroorganismen mit heterotrophen oder autotrophen Stoffwechsel, die keinen Chromosomenkern aufweisen. Zu den Bakterien gehören Gram positive und Gram negative Mikroorganismen, insbesondere solche die auf der Hautoberfläche von Menschen oder Tieren wachsen können, beispielsweise hautpathogenen Bakterien aus den Gattungen Staphylokokken, Streptokokken, Corynebakterien, Propionibakterien und Proteus sowie andere aerob und anaerob wachsende Bakterien wie Enterokokken, Escherichia coli, Pseudomonas und Klebsiellen. Der Begriff "Antibiotikaresistenz" bedeutet die Eigenschaft von Mikroorganismen gegen die therapeutisch erreichbare Wirkstoffkonzentration eines Wirkstoffs unempfindlich zu sein.

Die obengenannten Verbindungen der Formel I können sowohl in freier Form als auch als Salze eingesetzt werden, die Verwendung in freier Form ist bevorzugt.

Kommen organische Basen zur Anwendung, so werden vorzugsweise schwere flüchtige Basen eingesetzt, beispielsweise niedrigmolekulare Alkanolamine wie Ethanolamin, Diethanolamin, N-Ethylethanolamin, N-Methyl-diethanolamin, Triäthanolamin, Diethylamino-ethanol, 2-Amino-2-methyl-n-propanol, Dimethylaminopropanol, 2-Amino-2-methyl-propandiol, Tri-isopropanolamin. Als

weitere schwerer flüchtige Basen seien beispielsweise erwähnt Ethylendiamin, Hexametylendiamin, Morpholin, Piperidin, Piperazin, Cyclohexylamin, Tributylamin, Dodecylamin, N,N-Dimethyl-dodecylamin, Stearylamin, Oleylamin, Benzylamin, Dibenzylamin, N-Ethylbenzylamin, Dimethylstearylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperazin, 4-Methylcyclohexylamin, N-Hydroxyethyl-morpholin. Auch die Salze quartärer Ammoniumhydroxide wie Trimethylbenzyl-ammonium-hydroxid, Tetramethylammoniumhydroxid oder Tetraethylammoniumhydroxid können verwendet werden, ferner Guanidin und seine Abkömmlinge, insbesondere seine Alkylierungsprodukte. Es ist jedoch auch möglich, als Salzbildner beispielsweise niedrigmolekulare Alkylamine wie Methylamin, Ethylamin oder Triethylamin einzusetzen. Auch Salze mit anorganischen Kationen, beispielsweise Alkalisalze, insbesondere Natrium-, Kalium- oder Ammonium-Salze, Erdalkalisalze wie insbesondere das Magnesium- oder Calciumsalz, sowie Salze mit zwei- bis vierwertigen Kationen, beispielsweise das Zink-, Aluminium- oder Zirkon-Salz kommen für die erfindungsgemäß einzusetzenden Verbindungen in Betracht.

Die in den Zubereitungen einzusetzenden Wirkstoffe der Verbindung der Formel I können beispielsweise nach Verfahren gemäß US 2 540 218 hergestellt werden.

Für den erfindungsgemäßen Einsatz der genannten Verbindungen kommen flüssige bis halbfeste pharmazeutische Zubereitungen in Betracht, insbesondere Lösungen, Creme-, Salben- und Gelzubereitungen, wo letztere wegen ihrer erhöhten Wirkstofffreisetzung bevorzugt Verwendung finden. Die Herstellung dieser Zubereitungen erfolgt in an sich bekannter Weise unter Zugabe des erfindungsgemäß eingesetzten Wirkstoffs. Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können von den oben genannten 1-Hydroxy-2-pyridonen eine Verbindung oder auch mehrere in Kombination enthalten.

In den erfindungsgemäßen Zubereitungen wird der Wirkstoff in Mengen eingearbeitet, die üblicherweise zwischen etwa 0,1 und etwa 5 %, vorzugsweise zwischen 0,5 und 1 %, liegen.

Mit den erfindungsgemäßen Arzneimitteln läßt sich bei der topischen Behandlung von Infektionen der Haut eine durchgreifende Heilung erzielen. Die erfindungsgemäßen Mittel können auch zur Behandlung der Akne, der Rosacea - eine Erkrankung noch ungeklärter Ätiologie - und von Erythrasma, einer durch *Corynebacterium minutissimum* hervorgerufene Pseudomykose der Haut, eingesetzt werden.

Beispiel 1

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2(1H)pyridon	0,50 %
Hydroxyethylcellulose	1,50 %
Polyethylenglykol-7 Glycerylcocaoat	5,00 %
1,2-Propylenglykol	10,00 %
Isopropylalkohol	20,00 %
Demineralisiertes Wasser	63,00 %

Beispiel 2

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridon	1,00 %
Polyacrylsäurepolymer (z. B. Carbomer 934 P)	0,70 %
Natriumhydroxid	0,20 %
Natriumdioctylsulfosuccinat	0,05 %
2-Octyldodecanol	7,50 %
Isopropylalkohol	25,00 %
Demineralisiertes Wasser	65,55 %

Beispiel 3

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridon	0,50 %
Polyacrylsäurepolymer (z. B. Carbomer 940)	0,50 %
Natriumhydroxid	0,20 %
Polyoxyethylen(20)sorbitanmonostearat	3,50 %
Isopropylmyristat	10,00 %
Ethanol	20,00 %
Demineralisiertes Wasser	65,30 %

Beispiel 4

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2(1H)-pyridon	1,00 %
Hydroxypropylcellulose	1,00%
1,2-Propylenglykol	2,50 %
Ethanol	20,00 %
Demineralisiertes Wasser	75,50 %

Beispiel 5

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridon	1,00%
Isopropylalkohol	25,00 %
Polyethylenglykol 400	5,00 %
Demineralisiertes Wasser	69,00 %

Beispiel 6

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

1-Hydroxy-4-methyl-6-(trimethyl-pentyl)-2(1H)pyridon	1,00%
2-Octyldocenol	5,00 %
Paraffinöl	5,00 %
Cetylalkohol	5,00 %
Stearylalkohol	5,00 %
Myristylalkohol	5,00 %
Polyoxyethylen-20-sorbitanmonostearat	3,00 %
Sorbitan monostearat	2,00 %
Demineralisiertes Wasser	69,00 %

Beispiel 7

Wirksamkeitsprüfung

Bestimmung der antibakteriellen Wirksamkeit von 1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridon gegenüber hautpathogenen Gram-positiven und Gram-negativen aeroben Bakterien.

Die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) erfolgte im Agarverdünnungstest in Mueller-Hinton Agar. Der Wirkstoff wurde zunächst 10 %ig in Dimethylsulfoxid gelöst und anschließend in gleichen Stufen mit Agar jeweils auf das zweifache verdünnt, so daß im Endeffekt Konzentrationen zwischen 128 µg/ml und 1 µg/ml erhalten wurden. Übernachtskulturen der zu prüfenden Bakterienstämme wurden mit Flüssigmedium verdünnt und als Inokulum eingesetzt. Die Bakteriensuspensionen (1×10^5 cfu/ml) wurden auf die Oberfläche der wirkstoffhaltigen Agarplatten aufgetragen. Mit Ausnahme der Methicillin-resistenten Stämme von *Staphylococcus aureus* (MRSA) und *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) wurden die MHK Werte nach 24 Stunden bei 37 °C abgelesen (MRSA und MRSE: 48 Stunden bei 30 °C).

Die niedrigste Konzentration, bei der kein Wachstum zu beobachten war, wurde als MHK bezeichnet.

Die untersuchten antibiotikaresistenten Bakterien können mit bekannten Methoden aus Patienten oder aus Krankenhäusern isoliert werden, bei denen Antibiotikaresistenz festgestellt wurde. Die anderen genannten Bakterienarten können aufgrund ihres Art- und Gattungsnamens leicht von einem Fachmann isoliert werden oder aus einer Stammsammlung angefordert werden.

Ergebnisse

In vitro Wirksamkeit von 1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridon gegenüber aeroben Bakterien

Gram-positive Stämme	n =	MHK (µg/ml) (n =)
<i>Staphylococcus aureus</i>	20	64
<i>S. aureus</i> , methicillin-resistente, MRSA	19	64
<i>S. aureus</i> , ofloxacin-resistent, OFX ^r	16	64 ₍₈₎ , 128 ₍₈₎
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	20	128
<i>S. epidermidis</i> , methicillin-resistent, MRSE	2	64
<i>S. epidermidis</i> , ofloxacin-resistent, OFX ^r	4	64
<i>Streptococcus pyogenes</i>	20	64
<i>Strept. faecalis</i>	3	64 ₍₁₎ , 128 ₍₂₎
<i>Strept. faecium</i>	1	128
<i>Strept. faecium</i> , vancomycin-resistent, VAN ^r	1	32
<i>Strept. durans</i>	10	64 ₍₄₎ , 128 ₍₆₎
<i>Strept. equisimilis</i>	1	128
<i>Strept. agalactiae</i>	9	128
Gram-negative Stämme		
<i>Proteus vulgaris</i>	3	32 ₍₁₎ , 64 ₍₂₎

Gram-positive Stämme	n =	MHK (µg/ml)
		(n =)
Enterobacter aerogenes	1	128
Enterobacter cloacae	1	128
Escherichia coli	3	64
Klebsiella pneumoniae	2	64 ₍₁₎ , 128 ₍₁₎
Pseudomonas aeruginosa	5	128

n = Anzahl der untersuchten Stämme; die in der Klammer genannte Zahl gibt die getesteten Stämme an bei der die genannte MHK ermittelt wurde.

In vitro Wirksamkeit von 1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridon gegenüber anaeroben Bakterien

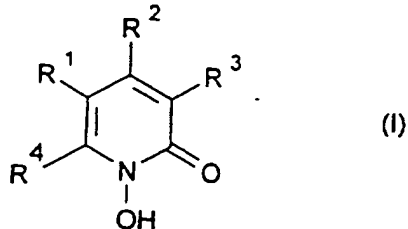
(die Prüfung wurde im Agarverdünnungstest mit Wilkins-Chalgren-Agar (Oxoid) durchgeführt).

Bakterienbezeichnung		MHK (µg/ml)
Propionibacterium acnes	Stamm 6919	32,0
"	Stamm 6922	32,0
"	Stamm 15549	32,0
"	Stamm DSM 20458	32,0

Alle geprüften Bakterienstämme werden- ohne Ausnahme - in einem sehr engen Konzentrationsbereich von 1-Hydroxy-2-pyridonen im Wachstum gehemmt. Dies gilt auch für Stämme, die gegen Antibiotika wie Methicillin, Ofloxacin und Vancomycin therapieresistent sind.

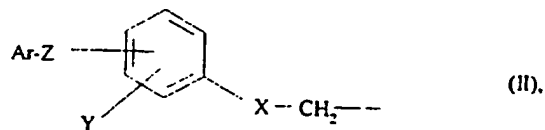
Patentansprüche:

1. Die Verwendung von 1-Hydroxy-2-pyridon der Formel I



worin R^1 , R^2 und R^3 , die gleich oder verschieden sind, Wasserstoffatom oder Alkyl mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, und

R^4 einen gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 6 bis 9 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel II bedeutet



wobei

- X S oder O bedeutet,
- Y Wasserstoffatom oder bis zu 2 Halogenatome wie Chlor und/oder Brom bedeutet,
- Z eine Einfachbindung oder die zweiwertigen Reste O, S, $-CR^2-$ ($R = H$ oder (C_1-C_4) -Alkyl) oder andere zweiwertige Reste mit 2 - 10 kettenförmig verknüpften C- und gegebenenfalls O- und/oder S-Atomen, wobei - wenn die Reste 2 oder mehr

O- und/oder S-Atome enthalten - letztere durch mindestens 2 C-Atome voneinander getrennt sein müssen und wobei 2 benachbarte C-Atome auch durch eine Doppelbindung miteinander verknüpft sein können und die freien Valenzen der C-Atome durch H und/oder (C₁-C₄)-Alkylgruppen abgesättigt sind, bedeutet,

Ar ein aromatisches Ringsystem mit bis zu zwei Ringen, das durch bis zu drei Reste aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Methoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert sein kann, bedeutet,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur topischen Behandlung von Hautinfektionen, die durch Pilze und Bakterien verursacht werden.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der Formel I einsetzt, worin Ar ein bicyclisches System darstellt, das sich vom Biphenyl, Diphenylalkan oder Diphenylether ableitet.
3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der Formel I in der Position R⁴ einen Cyclohexylrest enthält.
4. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der Formel I in der Position R⁴ einen Octylrest der Formel -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-C(CH₃)₃ enthält.

5. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man
1-Hydroxy-4-methyl-6-[4-(4-chlorphenoxy)-phenoxy-methyl]-2-(1H)pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2-(1H)pyridon oder
1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-(1H)pyridon einsetzt.
6. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur
topischen Behandlung von Hautinfektionen, die durch Gram positive
und/oder Gram negative Mikroorganismen, insbesondere solche die auf
der Hautoberfläche von Menschen oder Tieren wachsen können,
verursacht werden.
7. Verwendung gemäß Anspruch 6 zur topischen Behandlung von
Hautinfektionen, die durch hautpathogene Bakterien aus einer oder
mehreren der Gattungen Staphylokokken, Streptokokken, Proteus,
Corynebakterien und Propionibakterien verursacht werden oder die
durch andere aerob oder anaerob wachsende Bakterien wie Escherichia
coli, Enterokokken, Pseudomonas oder Klebsiellen verursacht werden.
8. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7,
dadurch gekennzeichnet, daß bakterielle Hautinfektionen behandelt
werden, die durch Antibiotika resistente Bakterien verursacht werden.
9. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8,
dadurch gekennzeichnet, daß Akne, Rosacea oder Erythrasma
behandelt wird.

10. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von bakterielle Hautinfektionen, die durch Antibiotika resistente Bakterien verursacht werden.
11. Verwendung gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß Akne, Rosacea oder Erythrasma behandelt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 97/05069

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 31 40 954 A (HEOCHST AG) 5 May 1983 see the whole document ---	1,3-7,9
X	EP 0 218 410 A (BEECHAM GROUP PLC) 15 April 1987 see the whole document ---	1,3-7,9
X	GB 2 208 149 A (L'OREAL) 8 March 1989 see abstract see page 3, line 5 - line 12 see page 4 see page 5, line 1 - line 12 see page 9, line 24 - line 25 see claims 17,20 ---	1,3-5,9
X	FR 2 685 638 A (LABORATOIRES BIORGA) 2 July 1993 see the whole document ---	1,3-7,9
-/--		



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 January 1998

Date of mailing of the international search report

30/01/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gac, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/05069

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	EP 0 680 745 A (L'OREAL) 8 November 1995 see the whole document ----	1,3-5
X	HÄNEL: "A comparison of bifonazole and ciclopiroxolamine : in-vitro, animal and clinical studies" MYCOSES, vol. 31, no. 12, 1988, pages 632-640, XP002052266 see the whole document ----	1,3,5
A	WO 96 13247 A (TRISTATA) 9 May 1996 see abstract see page 9, line 15 ----	9
X	EP 0 646 369 A (HOECHST AG) 5 April 1995 siehe das ganze Dokument, insbesondere Seite 2 ----	1,2,5
X	EP 0 649 660 A (HOECHST AG) 26 April 1995 see abstract see page 5, line 20 -----	1,2,5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/05069

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 3140954 A	05-05-83	NONE	
EP 218410 A	15-04-87	AU 6351186 A GB 2181051 A US 4762847 A	09-04-87 15-04-87 09-08-88
GB 2208149 A	08-03-89	LU 86945 A BE 1002690 A CH 674930 A FR 2618072 A	08-03-89 07-05-91 15-08-90 20-01-89
FR 2685638 A	02-07-93	NONE	
EP 680745 A	08-11-95	FR 2719481 A BR 9501654 A CA 2148651 A CN 1112825 A JP 8053329 A US 5650145 A	10-11-95 05-03-96 06-11-95 06-12-95 27-02-96 22-07-97
WO 9613247 A	09-05-96	US 5641475 A AU 3971695 A EP 0789553 A	24-06-97 23-05-96 20-08-97
EP 646369 A	05-04-95	DE 4333893 A BR 9403975 A CA 2133631 A CN 1106651 A JP 7187968 A US 5494658 A	06-04-95 13-06-95 06-04-95 16-08-95 25-07-95 27-02-96
EP 649660 A	26-04-95	DE 4336434 A CA 2134293 A JP 7187995 A	27-04-95 27-04-95 25-07-95

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05069

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K31/44

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 31 40 954 A (HEOCHST AG) 5. Mai 1983 siehe das ganze Dokument	1,3-7,9
X	EP 0 218 410 A (BEECHAM GROUP PLC) 15. April 1987 siehe das ganze Dokument	1,3-7,9
X	GB 2 208 149 A (L'OREAL) 8. März 1989 siehe Zusammenfassung siehe Seite 3, Zeile 5 - Zeile 12 siehe Seite 4 siehe Seite 5, Zeile 1 - Zeile 12 siehe Seite 9, Zeile 24 - Zeile 25 siehe Ansprüche 17,20	1,3-5,9
X	FR 2 685 638 A (LABORATOIRES BIORGA) 2. Juli 1993 siehe das ganze Dokument	1,3-7,9
	-/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. Januar 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

30/01/1998

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Gac, G

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 680 745 A (L'OREAL) 8.November 1995 siehe das ganze Dokument ----	1,3-5
X	HÄNEL: "A comparison of bifonazole and ciclopiroxolamine : in-vitro, animal and clinical studies" MYCOSES, Bd. 31, Nr. 12, 1988, Seiten 632-640, XP002052266 siehe das ganze Dokument ----	1,3,5
A	WO 96 13247 A (TRISTATA) 9.Mai 1996 siehe Zusammenfassung siehe Seite 9, Zeile 15 ----	9
X	EP 0 646 369 A (HOECHST AG) 5.April 1995 siehe das ganze Dokument, insbesondere Seite 2 ----	1,2,5
X	EP 0 649 660 A (HOECHST AG) 26.April 1995 siehe Zusammenfassung siehe Seite 5, Zeile 20 -----	1,2,5

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05069

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 3140954 A	05-05-83	KEINE	
EP 218410 A	15-04-87	AU 6351186 A	09-04-87
		GB 2181051 A	15-04-87
		US 4762847 A	09-08-88
GB 2208149 A	08-03-89	LU 86945 A	08-03-89
		BE 1002690 A	07-05-91
		CH 674930 A	15-08-90
		FR 2618072 A	20-01-89
FR 2685638 A	02-07-93	KEINE	
EP 680745 A	08-11-95	FR 2719481 A	10-11-95
		BR 9501654 A	05-03-96
		CA 2148651 A	06-11-95
		CN 1112825 A	06-12-95
		JP 8053329 A	27-02-96
		US 5650145 A	22-07-97
WO 9613247 A	09-05-96	US 5641475 A	24-06-97
		AU 3971695 A	23-05-96
		EP 0789553 A	20-08-97
EP 646369 A	05-04-95	DE 4333893 A	06-04-95
		BR 9403975 A	13-06-95
		CA 2133631 A	06-04-95
		CN 1106651 A	16-08-95
		JP 7187968 A	25-07-95
		US 5494658 A	27-02-96
EP 649660 A	26-04-95	DE 4336434 A	27-04-95
		CA 2134293 A	27-04-95
		JP 7187995 A	25-07-95

PCT WORLD ORGANISATION FOR INTELLECTUAL PROPERTY
International Office
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

<p>(51) International patent classification⁵ : A61K 31/44</p>	A1	<p>(11) International publication number: WO 98/13043</p> <p>(43) International publication date: 2 April 1998 (02.04.98)</p>
<p>(21) International application number: PCT/EP97/05069</p> <p>(22) International filing date: 16 September 1997 (16.09.97)</p> <p>(30) Data relating to the priority: 196 39 817.7 27 September 1996 (27.09.96) DE</p> <p>(71) Applicant (for all designated States except US): HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]: Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).</p> <p>(72) Inventors: and</p> <p>(75) Inventors/Applicants (US only): Manfred BOHN [DE/DE]: Schweriner Weg 10, D-65719 Hofheim (DE). Karl Theodor KRAEMER [DE/DE]: Im Buchenhain 37, D-63225 Langen (DE). Astrid MARKUS [DE/DE]: Sulzbacher Strasse 6, D-65835 Liederbach (DE).</p>	<p>(81) Designated States: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, HU, ID, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, TR, UA, US, YU, European Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CH, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Published With the International Search Report. Before expiry of the period provided for amending the claims. Further publication will be made if such amendments are received.</p>	

As printed

(54) Title: USE OF 1-HYDROXY-2-PYRIDONES FOR THE TREATMENT OF SKIN DISEASES

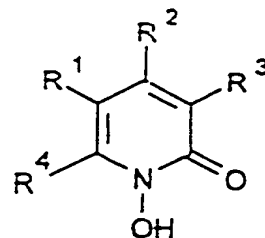
(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON 1-HYDROXY-2-PYRIDONEN ZUR BEHANDLUNG VON HAUTINFEKTIONEN

(57) Abstract

Compounds of the formula (I) are suitable for producing pharmaceuticals for topical treatment of skin diseases caused by fungi or bacteria.

(57) Zusammenfassung

Verbindungen der Formel (I) eignen sich zur Herstellung von Arzneimitteln zur topischen Behandlung von Hautinfektionen, die durch Pilze und Bakterien verursacht werden.



(I)

ONLY FOR INFORMATION

Codes used to identify the PCT member States on the flyleaves of the brochures in which international applications made under the PCT are published.

AL	Albania	LI	Liechtenstein
AM	Armenia	LK	Sri Lanka
AT	Austria	LR	Liberia
AU	Australia	LS	Lesotho
AZ	Azerbaijan	LT	Lithuania
BA	Bosnia-Herzegovina	LU	Luxembourg
BB	Barbados	LV	Latvia
BE	Belgium	MC	Monaco
BF	Burkina Faso	MD	Republic of Moldova
BG	Bulgaria	MG	Madagascar
BJ	Benin	MK	Former Yugoslav Republic of Macedonia
BR	Brazil	ML	Mali
BY	Belarus	MN	Mongolia
CA	Canada	MR	Mauritania
CF	Central African Republic	MW	Malawi
CG	Congo	MX	Mexico
CH	Switzerland	NE	Niger
CI	Ivory Coast	NL	Netherlands
CM	Cameroon	NO	Norway
CN	China	NZ	New Zealand
CU	Cuba	PL	Poland
CZ	Czech Republic	PT	Portugal
DE	Germany	RO	Romania
DK	Denmark	RU	Russian Federation
EE	Estonia	SD	Sudan
ES	Spain	SE	Sweden
FI	Finland	SG	Singapore
FR	France	SI	Slovenia
GA	Gabon	SK	Slovakia
GB	United Kingdom	SN	Senegal
GE	Georgia	SZ	Swaziland
GH	Ghana	TD	Chad
GN	Guinea	TG	Togo
GR	Greece	TJ	Tajikistan
HU	Hungary	TM	Turkmenistan
IE	Ireland	TR	Turkey
IL	Israel	TT	Trinidad and Tobago
IS	Iceland	UA	Ukraine
IT	Italy	UG	Uganda
JP	Japan	US	United States of America
KE	Kenya	UZ	Uzbekistan
KG	Kyrgyzstan	VN	Vietnam
KP	Democratic People's Republic of Korea	YU	Yugoslavia
KR	Republic of Korea	ZW	Zimbabwe
KZ	Kazakhstan		
LC	Saint Lucia		

Use of 1-hydroxy-2-pyridones for the treatment of skin infections

Infections of the skin are caused to a vast extent by skin-pathogenic bacteria or fungi. Their treatment - depending on the particular pathogen -
5 is carried out either using antibacterial or using antimycotic agents.

Staphylococci and streptococci are a cause of bacterial infections of the skin in about 70% of all cases. Further important pathogens of bacterial skin infections which may be mentioned are *Proteus* sp. Other bacteria
10 which grow under aerobic and anaerobic conditions, such as enterococci, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella* come into question far less frequently as pathogens of skin infections.

Yeasts, on the other hand, have recently markedly gained in importance
15 as pathogens of skin infections, in particular in immunosuppressed patients, in which the mucocutaneous and systemic spread of the yeasts can be a therapeutic problem.

Since bacteria as a rule have no noticeable keratinase activity, which is
20 necessary for the start of an infection, fungal infections are frequently a starting point for the emergence of bacterial secondary infections.

The present invention therefore relates to substances which are suitable for the topical treatment both of fungal infections and of bacterial infections
25 of the skin. Topical wide-spectrum antiinfectives according to the present invention were until now not available as monopreparations for the treatment of skin infections.

In the choice of agents for antibacterial therapy, inter alia, development of
30 resistance must in particular be taken into consideration. Especially in the case of longer treatment, the pathogen spectrum should be determined by wound smears and its behavior checked with respect to the compositions used. Furthermore, note must be made of contact sensitivities and intolerability reactions. Especially in the case of neomycin and gentamycin,

which have been used for many years in the treatment of skin infections, the danger of sensitization is high.

5 For staphylococcal infections of the skin, which are frequent everywhere, erythromycin and clindamycin are frequently also employed in addition to gentamycin. They are used both locally, mainly in acne therapy, and also systemically.

10 However, owing to systemic administration, which has been carried out for many years, therapy-resistant bacterial strains have developed both against gentamycin and against erythromycin and clindamycin to a great extent - even against modern gyrase inhibitors, such as, for example, ofloxacin. In a retrospective study, Th. Forssmann et al. (H + G Volume 69, Part 12, 1994, pp. 828 - 832) analyzed the antibiotic resistance of
15 *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis* in acne patients who were pretreated with antibiotics.

The investigations show that, with respect to *Propionibacteria*, resistances were found to erythromycin in 36% and to clindamycin in 11% of the cases.
20 With *Staphylococcus epidermidis*, resistances were found to erythromycin in 90% and to clindamycin in 40% of the cases.

The increasing number of resistances of enterococci to gentamycin (up to 50% in isolates from various centers) gives reason to think particularly the
25 same strains also are resistant to many other substances, including vancomycin (Martindale 30th Edition, 1993, pp. 171,2).

The same problem exists with gentamycin-resistant *Staphylococcus aureus* strains, which as a rule are also insensitive to methicillin and
30 ofloxacin (Martindale 30th Edition, 1993, pp. 171,2 own investigations).

It is furthermore known from the literature that among the conventional antibiotics cross-resistances are developing to an increasing extent. Thus, inter alia, in the case of patients who were only pretreated with

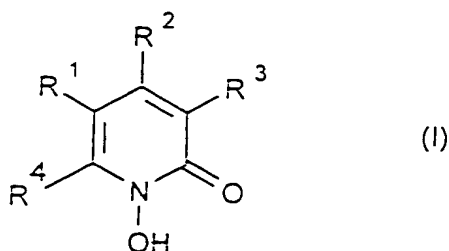
erythromycin, in 20% of the cases a resistance to clindamycin was also observed.

For the reasons outlined, it no longer applies as a therapeutic standard
 5 today also to employ topically antibiotics which are used systemically.

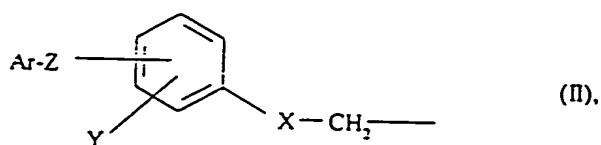
In the search for a new therapeutic standard for antibioticly active
 substances to be used topically, it has now surprisingly been found that
 substances from the 1-hydroxy-2-pyridone class, which until now have
 10 found their way into therapy exclusively as antimycotics, are also
 excellently suited for the topical treatment of bacterial skin infections.

In more recent experiments, it was possible, in particular, to show that
 1-hydroxy-2-pyridones have an uninterrupted spectrum of action against
 15 the bacterial species occurring in skin infections, in particular also against
 antibiotic-resistant strains. In combination with the already-known
 antimycotic properties of the 1-hydroxy-2-pyridones, this is an extremely
 important finding for the successful treatment of skin infections, as the
 hitherto obligatory bacterial identification with subsequent resistance
 20 testing on treatment with the substances according to the invention is no
 longer necessary, which in the end also leads, inter alia, to a substantial
 reduction in the treatment costs.

The invention therefore relates to the use of 1-hydroxy-2-pyridones of the
 25 formula I



30 in which R¹, R² and R³, which are identical or different, are a hydrogen
 atom or alkyl having 1-4 carbon atoms, and
 R⁴ is a saturated hydrocarbon radical having 6 to 9 carbon atoms or a
 radical of the formula II



5 where

X is S or O,

Y is a hydrogen atom or up to 2 halogen atoms such as chlorine and/or bromine,

10 Z is a single bond or the divalent radicals O, S, $-\text{CR}^2-$ ($\text{R} = \text{H}$ or (C_1-C_4) -alkyl) or other divalent radicals having 2-10 carbon and optionally O and/or S atoms linked in the form of a chain, where - if the radicals contain 2 or more O and/or S atoms - the latter must be separated from one another by at least 2 carbon atoms and where 2 adjacent carbon atoms can also be linked to one another by a

15 double bond and the free valencies of the carbon atoms are saturated by H and/or (C_1-C_4) -alkyl groups,

Ar is an aromatic ring system having up to two rings which can be substituted by up to three radicals from the group consisting of fluorine, chlorine, bromine, methoxy, (C_1-C_4) -alkyl, trifluoromethyl and trifluoromethoxy in free or in salt form,

for the production of a pharmaceutical for the topical treatment of skin infections which are caused by fungi and bacteria.

25 In the radicals "Z", the carbon chain members are preferably CH_2 groups. If the CH_2 groups are substituted by C_1-C_4 alkyl groups, CH_3 and C_2H_5 are preferred substituents. Exemplary radicals "Z" are:

30 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_m-$ ($m = 2 - 10$), $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{SCH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ or $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{S}-$.

The radical "S" denotes a sulfur atom, the radical "O" denotes an oxygen atom. The term "Ar" denotes phenyl or condensed systems such as naphthyl, tetrahydronaphthyl and indenyl, and also isolated systems such as those which are derived from biphenyl, diphenylalkanes, diphenyl ethers and diphenyl thioethers.

In the formula I, the hydrocarbon radical R^4 is an alkyl or cyclohexyl radical which can also be bonded to the pyridone ring via a methylene or ethylene group or can contain an endomethyl group. R^4 can also be an aromatic radical which, however, is preferably bonded to the pyridone radical via at least one aliphatic carbon atom.

Important representatives of the class of compound characterized by the formula I are:

6-[4-(4-chlorophenoxy)phenoxy-methyl]-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridone, 6-[4-(2,4-dichlorophenoxy)phenoxy-methyl]-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridone, 6-(biphenyl-4-oxymethyl)-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridone, 6-(4-benzylphenoxy-methyl)-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridone, 6-[4-(2,4-dichlorobenzyloxy)phenoxy-methyl]-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridone, 6-[4-(4-chlorophenoxy)phenoxy-methyl]-1-hydroxy-3,4-dimethyl-2-pyridone, 6-[4-(2,4-dichlorobenzyl)phenoxy-methyl]-1-hydroxy-3,4-dimethyl-2-pyridone, 6-[4-(cinnamyloxy)phenoxy-methyl]-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridone, 1-hydroxy-4-methyl-6-[4-(4-trifluoromethylphenoxy)phenoxy-methyl]-2-pyridone, 1-hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2-pyridone, 1-hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-pyridone, 1-hydroxy-4-methyl-6-n-hexyl-, -6-iso-hexyl-, -6-n-heptyl- or -6-iso-heptyl-2-pyridone, 1-hydroxy-4-methyl-6-octyl- or -6-iso-octyl-2-pyridone, in particular 1-hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-methyl- or -6-cyclohexylethyl-2-pyridone, where the cyclohexyl radical in each case can also carry a methyl radical, 1-hydroxy-4-methyl-6-(2-bicyclo[2,2,1]heptyl)-2-pyridone, 1-hydroxy-3,4-dimethyl-6-benzyl- or -6-dimethylbenzyl-2-pyridone or 1-hydroxy-4-methyl-6-(β -phenylethyl)-2-pyridone.

The term "saturated" here designates those radicals which contain no aliphatic multiple bonds, i.e. no ethylenic or acetylenic bonds. The term "topical" is understood as meaning the local action on the skin. The term "fungus" means all chlorophyll-free cells with cellulose or chitin in the cell walls which contain chromosomes in the cell nucleus. The fungi in particular include yeast, mold fungi, skin, hair and budding fungi. The term "bacteria" means microorganisms with heterotrophic or autotrophic metabolisms, which have no chromosomal nucleus. The bacteria include gram-positive and gram-negative microorganisms, in particular those which can grow on the skin surface of humans or animals, for example skin-pathogenic bacteria of the genera staphylococci, streptococci, corynebacteria, propionibacteria and Proteus, and also other aerobic and anaerobically growing bacteria such as enterococci, Escherichia coli, Pseudomonas and Klebsiella. The term "antibiotic resistance" means the property of microorganisms to be insensitive to the therapeutically achievable active compound concentration of an active compound.

The abovementioned compounds of the formula I can be employed both in free form and as salts; use in free form is preferred.

If organic bases are used, poorly volatile bases are preferably employed, for example low molecular weight alkanolamines such as ethanolamine, diethanolamine, N-ethylethanolamine, N-methyldiethanolamine, triethanolamine, diethylaminoethanol, 2-amino-2-methyl-n-propanol, dimethylaminopropanol, 2-amino-2-methylpropanediol, triisopropanolamine. Further poorly volatile bases which may be mentioned are, for example, ethylenediamine, hexamethylenediamine, morpholine, piperidine, piperazine, cyclohexylamine, tributylamine, dodecylamine, N,N-dimethyldodecylamine, stearylamine, oleylamine, benzylamine, dibenzylamine, N-ethylbenzylamine, dimethylstearylamine, N-methylmorpholine, N-methylpiperazine, 4-methylcyclohexylamine, N-hydroxyethylmorpholine. The salts of quaternary ammonium hydroxides such as trimethylbenzylammonium hydroxide, tetramethylammonium hydroxide or tetraethylammonium hydroxide can also be used, and

furthermore guanidine and its derivatives, in particular its alkylation products. However, it is also possible to employ, for example, low molecular alkylamines such as methylamine, ethylamine or triethylamine as salt-forming agents. Salts with inorganic cations, for example alkali metal salts, in particular sodium, potassium or ammonium salts, alkaline earth metal salts such as in particular the magnesium or calcium salts, and salts with di- to tetravalent cations, for example the zinc, aluminum or zirconium salt, are also suitable for the compounds to be employed according to the invention.

10

The active compounds of the formula I to be employed in the preparations can be prepared, for example, by the process according to US 2 540 218.

For use according to the invention of the compounds mentioned, liquid to semisolid pharmaceutical preparations are suitable, in particular solutions, cream, ointment and gel preparations, where the latter are preferably used because of their increased release of active compound. The production of these preparations is carried out in a manner known per se with addition of the active compound employed according to the invention. Of the abovementioned 1-hydroxy-2-pyridones, the preparations according to the invention can contain one compound or alternatively two or more in combination.

15
20

In the preparations according to the invention, the active compound is incorporated in amounts which are customarily between approximately 0.1 and approximately 5%, preferably between 0.5 and 1%.

25

Using the pharmaceuticals according to the invention, a drastic cure can be achieved in the topical treatment of infections of the skin. The compositions according to the invention can also be employed for the treatment of acne, rosacea - a disease of still unclarified etiology - and of erythrasma, a pseudomycosis of the skin caused by *Corynebacterium minutissimum*.

30

Example 1

A preparation according to the invention has the following composition:

	1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2(1H)pyridone	0.50%
5	Hydroxyethylcellulose	1.50%
	Polyethylene glycol-7 glycerylcocoate	5.00%
	1,2-Propylene glycol	10.00%
	Isopropyl alcohol	20.00%
10	Demineralized water	63.00%

Example 2

A preparation according to the invention has the following composition:

	1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridone	1.00%
15	Polyacrylic acid polymer (e.g. Carbomer 934 P)	0.70%
	Sodium hydroxide	0.20%
	Sodium dioctylsulfosuccinate	0.05%
	2-Octyldodecanol	7.50%
20	Isopropyl alcohol	25.00%
	Demineralized water	65.55%

Example 3

A preparation according to the invention has the following composition:

25	1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridone	0.50%
	Polyacrylic acid polymer (e.g. Carbomer 940)	0.50%
	Sodium hydroxide	0.20%
30	Polyoxyethylene(20) sorbitan monostearate	3.50%
	Isopropyl myristate	10.00%
	Ethanol	20.00%
	Demineralized water	65.30%

Example 4

A preparation according to the invention has the following composition:

	1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2(1H)-pyridone	1.00%
5	Hydroxypropylcellulose	1.00%
	1,2-Propylene glycol	2.50%
	Ethanol	20.00%
	Demineralized water	75.50%

10 Example 5

A preparation according to the invention has the following composition:

	1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridone	1.00%
	Isopropyl alcohol	25.00%
15	Polyethylene glycol 400	5.00%
	Demineralized water	69.00%

Example 6

A preparation according to the invention has the following composition:

20	1-Hydroxy-4-methyl-6-(trimethyl-pentyl)-2(1H)pyridone	1.00%
	2-Octyldocanol	5.00%
	Liquid paraffin	5.00%
	Cetyl alcohol	5.00%
25	Stearyl alcohol	5.00%
	Myristyl alcohol	5.00%
	Polyoxyethylene-20-sorbitan monostearate	3.00%
	Sorbitan monostearate	2.00%
	Demineralized water	69.00%

30

Example 7

Activity testing

Determination of the antibacterial activity of 1-hydroxy-4-methyl-6-

cyclohexyl-2(1H)pyridone to skin-pathogenic gram-positive and gram-negative aerobic bacteria.

5 The minimal inhibitory concentration (MIC) was determined in an agar dilution test in Mueller-Hinton agar. The active compound was first dissolved in dimethyl sulfoxide at 10% strength and then diluted to twice the amount in each case in equal stages with agar so that in the end effect concentrations between 128 µg/ml and 1 µg/ml were obtained. Overnight cultures of the bacterial strains to be tested were diluted with liquid medium and employed as inoculum. The bacterial suspensions (1×10^5 cfu/ml) were applied to the surface of the active compound-containing agar plates. With the exception of the methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), the MIC values were read off after 24 hours at 37°C (MRSA and MRSE: 48 hours at 30°C).

15 The lowest concentration at which growth was no longer to be observed was designated as the MIC.

20 Using known methods, the antibiotic-resistant bacteria investigated can be isolated from patients or from hospitals in which antibiotic resistance has been found. The other bacterial species mentioned can be isolated easily by a person skilled in the art on account of their species and generic name or ordered from a strain collection.

25 Results

In vitro activity of 1-hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridone against aerobic bacteria

Gram-positive strains		n =	MIC (µg/ml) (n =)
5	<i>Staphylococcus aureus</i>	20	64
	<i>S. aureus</i> , methicillin-resistant MRSA	19	64
	<i>S. aureus</i> , ofloxacin-resistant, OFX ^r	16	64 ₍₈₎ , 128 ₍₈₎
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	20	128
	<i>S. epidermidis</i> , methicillin-resistant, MRSE	2	64
	<i>S. epidermidis</i> , ofloxacin-resistant, OFX ^r	4	64
10	<i>Streptococcus pyogenes</i>	20	64
	<i>Strept. faecalis</i>	3	64 ₍₁₎ , 128 ₍₂₎
	<i>Strept. faecium</i>	1	128
	<i>Strept. faecium</i> , vancomycin-resistant, VAN ^r	1	32
	<i>Strept. durans</i>	10	64 ₍₄₎ , 128 ₍₆₎
15	<i>Strept. equisimilis</i>	1	128
	<i>Strept. agalactiae</i>	9	128
Gram-negative strains		n =	MIC (µg/ml) (n =)
20	<i>Proteus vulgaris</i>	3	32 ₍₁₎ , 64 ₍₂₎
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	128
	<i>Enterobacter cloacae</i>	1	128
	<i>Escherichia coli</i>	3	64
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	64 ₍₁₎ , 128 ₍₁₎
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	128

25 n = number of strains investigated; the number mentioned in brackets gives the tested strains in which the MIC mentioned was determined.

In vitro activity of 1-hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridone against anaerobic bacteria

30 (the testing was carried out in an agar dilution test using Wilkins-Chalgren agar (Oxoid).

5

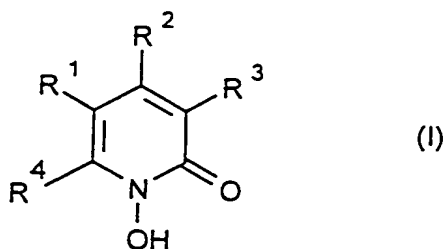
Description of bacteria		MIC (µg/ml)
Propionibacterium acnes	Strain 6919	32.0
	Strain 6922	32.0
	Strain 15549	32.0
	Strain DSM 20458	32.0

10

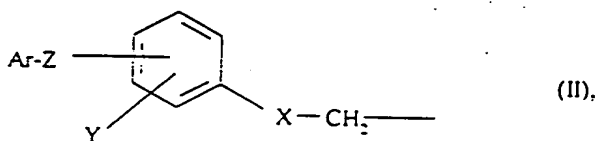
All bacterial strains tested are inhibited in growth - without exception - in a very narrow concentration range of 1-hydroxy-2-pyridones. This also applies to strains which are resistant against therapy with antibiotics such as methicillin, ofloxacin and vancomycin.

Patent claims:

1. The use of 1-hydroxy-2-pyridones of the formula I



10 in which R^1 , R^2 and R^3 , which are identical or different, are a hydrogen atom or alkyl having 1-4 carbon atoms, and R^4 is a saturated hydrocarbon radical having 6 to 9 carbon atoms or a radical of the formula II



where

X is S or O,

Y is a hydrogen atom or up to 2 halogen atoms such as chlorine and/or bromine,

20 Z is a single bond or the divalent radicals O, S, $-CR^2-$ ($R = H$ or (C_1-C_4) -alkyl) or other divalent radicals having 2-10 carbon and optionally O and/or S atoms linked in the form of a chain, where - if the radicals contain 2 or more O and/or S atoms - the latter must be separated from one another by at least 2 carbon atoms and where 2 adjacent carbon atoms can also be linked to one another by a double bond and the free valencies of the

25

carbon atoms are saturated by H and/or (C₁-C₄)-alkyl groups,

5 Ar is an aromatic ring system having up to two rings which can be substituted by up to three radicals from the group consisting of fluorine, chlorine, bromine, methoxy, (C₁-C₄)-alkyl, trifluoromethyl and trifluoromethoxy,

for the production of a pharmaceutical for the topical treatment of skin infections which are caused by fungi and bacteria.

10

2. The use as claimed in claim 1, wherein the compound of the formula I is employed in which Ar is a bicyclic system which is derived from biphenyl, diphenylalkane or diphenyl ether.

15

3. The use as claimed in claim 1 or 2, wherein the compound of the formula I contains a cyclohexyl radical in the position R⁴.

20

4. The use as claimed in one or more of claims 1 to 3, wherein the compound of the formula I contains an octyl radical of the formula -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-C(CH₃)₃ in the position R⁴.

25

5. The use as claimed in claim 1, wherein 1-hydroxy-4-methyl-6-[4-(4-chlorophenoxy)phenoxy-methyl]-2-(1H)pyridone, 1-hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2-(1H)pyridone or 1-hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-(1H)pyridone is employed.

6. The use as claimed in one or more of claims 1 to 5 for the topical treatment of skin infections which are caused by gram-

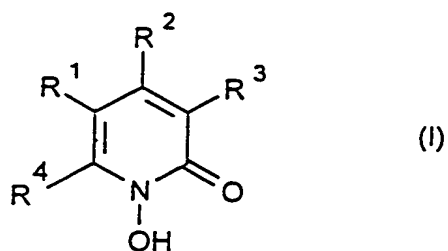
positive and/or gram-negative microorganisms, in particular those which can grow on the skin surface of humans or animals.

- 5 7. The use as claimed in claim 6 for the topical treatment of skin infections which are caused by skin-pathogenic bacteria from one or more of the genera staphylococci, streptococci, Proteus, corynebacteria and propionibacteria or which are caused by other bacteria which grow aerobically or
10 anaerobically, such as Escherichia coli, enterococci, Pseudomonas or Klebsiella.
- 15 8. The use as claimed in one or more of claims 1 to 7, wherein bacterial skin infections are treated which are caused by antibiotic-resistant bacteria.
9. The use as claimed in one or more of claims 1 to 8 wherein acne, rosacea or erythrasma is treated.
- 20 10. The use of the compound of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 5 for the production of a pharmaceutical for the treatment of bacterial skin infections which are caused by antibiotic-resistant bacteria.
- 25 11. The use as claimed in claim 10, wherein acne, rosacea or erythrasma is treated.

Abstract

Use of 1-hydroxy-2-pyridones for the treatment of skin infections

5 Compounds of the formula I



10

are suitable for the production of pharmaceuticals for the topical treatment of skin infections which are caused by fungi and bacteria.